

Europäisches
PatentamtEuropean
Patent OfficeOffice européen
des brevets

10 / 537 935

09 JUN 2003

REC'D 10 FEB 2004

WIPO

POT

Bescheinigung

Certificate

Attestation

Die angehefteten Unterlagen stimmen mit der ursprünglich eingereichten Fassung der auf dem nächsten Blatt bezeichneten europäischen Patentanmeldung überein.

The attached documents are exact copies of the European patent application described on the following page, as originally filed.

Les documents fixés à cette attestation sont conformes à la version initialement déposée de la demande de brevet européen spécifiée à la page suivante.

Patentanmeldung Nr. Patent application No. Demande de brevet n°

02447253.2

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

Der Präsident des Europäischen Patentamts;
Im Auftrag

For the President of the European Patent Office

Le Président de l'Office européen des brevets
p.o.

R C van Dijk



Anmeldung Nr:
Application no.: 02447253.2
Demande no:

Anmeldetag:
Date of filing: 10.12.02;
Date de dépôt:

Anmelder/Applicant(s)/Demandeur(s):

ION BEAM APPLICATIONS S.A.
Chemin du Cyclotron, 3
1348 Louvain-la-Neuve
BELGIQUE

Bezeichnung der Erfindung/Title of the invention/Titre de l'invention:
(Falls die Bezeichnung der Erfindung nicht angegeben ist, siehe Beschreibung.
If no title is shown please refer to the description.
Si aucun titre n'est indiqué se referer à la description.)

Dispositif et procédé de production de radio-isotopes

In Anspruch genommene Priorität(en) / Priority(ies) claimed / Priorité(s)
revendiquée(s)
Staat/Tag/Aktenzeichen/State/Date/File no./Pays/Date/Numéro de dépôt:

Internationale Patentklassifikation/International Patent Classification/
Classification internationale des brevets:

G21G/

Am Anmeldetag benannte Vertragstaaten/Contracting states designated at date of
filing/Etats contractants désignées lors du dépôt:

AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR IE IT LI LU MC NL,
PT SE SI SK TR

5

DISPOSITIF ET PROCEDE DE PRODUCTION
DE RADIO-ISOTOPES

Objet de l'invention

10 [0001] La présente invention se rapporte à un dispositif et un procédé destiné à la production de radio-isotopes tels que le ^{18}F , par irradiation à l'aide d'un faisceau de protons d'un matériau cible comprenant un précurseur dudit radio-isotope.

15 [0002] Une des applications de la présente invention concerne la médecine nucléaire.

Arrière-plan technologique et état de la technique

[0003] La tomographie par émission de positons est
20 une technique d'imagerie médicale précise et non invasive. En pratique, on injecte dans l'organisme d'un patient un radiopharmaceutique marqué par un radio-isotope émetteur de positons dont la désintégration *in situ* conduit à l'émission de rayonnements γ . Ces rayonnements γ sont
25 détectés par un dispositif d'imagerie et analysés en vue de reconstruire en trois dimensions la biodistribution du radio-isotope injecté et d'obtenir sa concentration tissulaire.

[0004] Le fluor 18 ($T_{1/2} = 109,6$ min) est le seul des
30 quatre radio-isotopes légers d'intérêt (^{13}N , ^{11}C , ^{15}O , ^{18}F), émetteur de positons, qui présente une demi-vie suffisamment longue pour permettre une utilisation en dehors de son lieu de production.

[0005] Parmi les nombreux radiopharmaceutiques synthétisés à partir du radio-isotope d'intérêt qu'est le fluor 18, le 2- ^{18}F fluoro-2-déoxy-D-glucose (FDG), est le plus utilisé en tomographie par émission de positons. Il permet d'analyser le métabolisme du glucose dans les tumeurs, en cardiologie, et dans diverses pathologies du cerveau.

[0006] Pour produire le ^{18}F , on utilise généralement un dispositif d'irradiation qui comprend une cavité « creusée » dans une pièce métallique et destinée à recevoir le matériau cible. Le ^{18}F est généralement produit à l'aide de ce dispositif de production, par bombardement d'un faisceau de particules chargées, et plus particulièrement de protons, sur le matériau cible préalablement disposé dans ladite cavité. Ce faisceau de particules chargées provient d'un accélérateur tel qu'un cyclotron. La cavité dans laquelle est situé le matériau cible étant fermée par une fenêtre dite « fenêtre d'irradiation » qui peut être traversée par les protons du faisceau d'irradiation, lesdits protons rencontrent le matériau cible et c'est l'interaction desdits protons avec le matériau cible qui génère la réaction nucléaire destinée à la production du radio-isotope d'intérêt.

[0007] Dans le cas particulier de la production de ^{18}F , le matériau cible est constitué d'eau enrichie en ^{18}O (H_2^{18}O).

[0008] A l'heure actuelle, en raison d'une demande toujours plus importante de radio-isotopes, le matériau cible doit toujours produire davantage de radio-isotope. Cet accroissement de production suppose soit de modifier l'énergie du faisceau de particules chargées (protons), et dans ce cas on augmente la section efficace de la réaction nucléaire, soit de modifier l'intensité dudit faisceau, et

dans ce cas il s'agit de modifier le nombre de particules accélérées heurtant le matériau cible.

[0009] Pour autant, la puissance dissipée par le matériau cible irradié par le faisceau de particules limite
5 l'intensité et/ou l'énergie du faisceau de particules que l'on peut espérer utiliser.

[0010] En effet, la puissance dissipée par un matériau cible est liée à l'énergie et l'intensité du faisceau de particules par la relation (1) suivante :

$$10 \quad P \text{ (watt)} = E \text{ (MeV)} \times I \text{ (}\mu\text{A)} \quad (1)$$

avec :

- P = puissance exprimée en watt

- E = énergie du faisceau exprimée en MeV (million d'électron Volt)

15 - I = intensité du faisceau exprimée en μA (micro Ampère).

[0011] En d'autres termes, la puissance dissipée par un matériau cible est donc d'autant plus importante que l'intensité et/ou l'énergie du faisceau de particules est importante.

20 [0012] On comprendra dès lors que l'on ne puisse augmenter l'énergie et/ou l'intensité du faisceau de particules chargées, sans générer rapidement, au niveau de la cavité du dispositif de production, et notamment au niveau de la fenêtre d'irradiation, des pressions et/ou
25 températures importantes susceptibles de l'endommager.

[0013] Dans le cas de la production de ^{18}F , étant donné le coût particulièrement élevé de l'eau enrichie en ^{18}O , on ne dispose dans la cavité qu'un petit volume de ce matériau cible, tout au plus quelques millilitres. De ce
30 fait, le problème de la dissipation de la chaleur produite par l'irradiation du matériau cible sur un tel petit volume constitue un problème majeur à surmonter. Typiquement, pour un volume d'eau enrichie H_2^{18}O de 0,2 à 4 ml, la puissance à

dissiper est comprise entre 900 et 1800 watts, pour des courants de 50 à 100 μA de protons accélérés à 18 MeV et pour des durées d'irradiation pouvant aller de quelques minutes à quelques heures.

5 [0014] De façon plus générale, étant donné ce problème de dissipation de chaleur par le matériau cible, les intensités d'irradiation en vue de la production de radio-isotopes sont de nos jours limitées à 40 μA pour un volume de matériau cible de 2ml. Or les cyclotrons actuels
10 utilisés en médecine nucléaire sont cependant théoriquement capables d'accélérer des courants de protons de 80 à 100 μA , voire plus. Les possibilités des cyclotrons actuels sont donc incontestablement sous-exploitées et il convient de résoudre de façon urgente ce problème.

15 [0015] Des solutions ont été proposées dans l'état de la technique en vue de surmonter le problème de la dissipation de la chaleur par le matériau cible dans la cavité au sein du dispositif de production du radio-isotope. Il a notamment été proposé des dispositifs munis
20 de moyens de refroidissement du matériau cible.

[0016] Ainsi, le brevet belge n° 1011263 A6 décrit une cellule d'irradiation comprenant une cavité fermée par une fenêtre et dans laquelle est disposée le matériau cible, ladite cavité étant entourée d'une double paroi
25 permettant la circulation d'un fluide frigorifique pour refroidir ledit matériau cible, la fenêtre étant refroidie à l'hélium.

[0017] Néanmoins, dans ce dispositif, le matériau cible est statique, ce qui confère audit dispositif ainsi
30 configuré une série d'inconvénients dans la mesure où la dissipation de la chaleur dans cette configuration a des limites physiques liées au coefficient d'échange thermique du liquide avec son contenant. Par ailleurs, du fait des températures élevées qui sont atteintes, il est nécessaire

de prévoir une pressurisation à des niveaux élevés de l'ensemble du dispositif. Dans les faits, un « monitoring » de la quantité de ^{18}F produite à l'aide d'un tel dispositif est pratiquement impossible, et le résultat en termes d'activité et de rendement n'est donc connu qu'a posteriori.

[0018] Il a également été proposé d'utiliser (publication de Jongen et Morelle, Symposium international « Proceedings of the third workshop on targetry and target chemistry », <http://www.triumf.ca/wttc/proceedings.html>, Vancouver, juin 1989) un dispositif comprenant une cellule d'irradiation avec une cavité contenant un matériau cible et un échangeur de chaleur externe dans lequel ledit matériau cible H_2^{18}O est recirculé pour être refroidie. Par rapport au dispositif de l'état de la technique précédemment cité, ce dispositif présente donc l'avantage d'utiliser un matériau cible que l'on peut qualifier de « dynamique » puisqu'il est recirculé. Pour autant, ce dispositif et procédé n'ont cependant pas été détaillés et se heurtent en pratique à des difficultés techniques majeures.

Buts de l'invention

[0019] La présente invention vise à proposer un dispositif et un procédé destinés à la production de radio-isotopes, et en particulier de ^{18}F , à partir d'un matériau cible irradié par un faisceau de particules chargées qui ne présentent pas les inconvénients des dispositifs et procédés de l'état de la technique.

[0020] En particulier, la présente invention vise à fournir un dispositif destiné à la production de radio-isotopes, et en particulier de ^{18}F , et capable de fonctionner avec un faisceau de protons dont l'intensité de courant est élevée, c'est-à-dire supérieure à 40 μA .

[0021] Un autre but de l'invention est de fournir un dispositif qui assure en fonctionnement, c'est-à-dire lors de la production de radio-isotope, un échange thermique suffisant avec le milieu extérieur, pour que sa température moyenne reste inférieure à une température moyenne seuil, ladite température moyenne seuil étant de préférence située autour de 130°C.

Éléments caractéristiques de l'invention

10 [0022] La présente invention se rapporte à un dispositif de production d'un radio-isotope à partir d'un matériau cible irradié à l'aide d'un faisceau de particules chargées, ledit dispositif comprenant :

15 - une cellule d'irradiation comprenant un insert avec une fenêtre d'irradiation et une cavité destinée à recevoir un matériau cible, ladite cavité comprenant au moins un conduit d'entrée et au moins un conduit de sortie;

- des moyens de refroidissement externes à ladite cellule d'irradiation se présentant sous la forme d'au moins un échangeur externe de chaleur;

20 - une pompe;
- et un moyen de pressurisation, caractérisé en ce que :

25 - ladite pompe génère un débit suffisant pour maintenir ledit matériau cible à une température inférieure à 130°C,

- et ledit moyen de pressurisation, permet audit matériau cible de rester essentiellement à l'état liquide.

[0023] De préférence, ce dispositif comprend en 30 outre des moyens de refroidissement internes à ladite cellule d'irradiation, lesdits moyens de refroidissement internes prenant la forme d'une double paroi remplie d'un

liquide de refroidissement et qui équipe ladite cellule d'irradiation.

[0024] De préférence, l'échangeur de chaleur externe est essentiellement constitué d'un matériau choisi parmi le
5 groupe constitué par l'argent, le titane, le tantale, le niobium et/ou le palladium.

[0025] De préférence, l'insert est essentiellement constitué d'un matériau sélectionné parmi le groupe constitué par le Niobium, le Niobium/Palladium, l'argent ou
10 le titane.

[0026] De préférence, ledit conduit d'entrée est positionné de façon essentiellement tangentielle à ladite cavité afin de créer un vortex d'écoulement dans celle-ci. On entend par « essentiellement tangentielle » le fait que
15 le conduit d'entrée forme avec la tangente de la cavité assimilée à une sphère, un angle de plus ou moins 25°.

[0027] De préférence, ledit conduit de sortie n'est pas situé dans le même plan, mais du même côté que le conduit d'entrée.

20 [0028] De préférence, ladite cavité est capable de contenir un volume de matériau cible compris entre 0.25 et 2.4 mL.

[0029] De préférence, ladite cavité a un diamètre inférieur à 25 mm et une profondeur minimale de 3,5 mm.

25 [0030] De préférence, le dispositif selon l'invention est configuré pour contenir dans son ensemble un volume global du matériau cible qui est inférieur à 20 mL.

[0031] De préférence, les différents éléments dudit
30 dispositif sont interconnectés entre eux par des tuyaux (17) ayant un diamètre intérieur compris entre 0.5 et 2 mm.

[0032] De préférence, le dispositif est tel que le sens de circulation du matériau cible à l'intérieur du

dispositif peut être inversé en fonction de la disposition des différents éléments constitutifs de celui-ci.

[0033] De préférence, lesdits tuyaux reliant les différents éléments du dispositif sont essentiellement constitués d'un matériau choisi parmi le groupe du tantale, du titane, du niobium, du palladium, de l'inox et/ou de l'argent.

[0034] La présente invention se rapporte également à un procédé de fabrication de radio-isotopes par l'intermédiaire d'une cellule d'irradiation dans laquelle on a placé un insert avec une fenêtre et une cavité contenant un matériau cible, caractérisé en ce que ledit matériau cible est recirculé à travers au moins un conduit d'entrée et au moins un conduit de sortie de la cavité en y créant un vortex d'écoulement et à travers un échangeur de chaleur externe à ladite cellule d'irradiation, par une pompe ayant un débit suffisant pour refroidir le matériau cible, le dispositif étant pressurisé de façon à maintenir la cible essentiellement à l'état liquide.

[0035] De préférence, le sens de circulation du matériau cible dans le dispositif peut être inversé de façon à ce que le conduit d'entrée devienne le conduit de sortie et que le conduit de sortie devienne le conduit d'entrée (4) du matériau cible.

[0036] De préférence, ladite pompe débite au moins 200mL/min pendant toute la durée de l'irradiation.

[0037] Enfin, la présente invention concerne également l'utilisation du dispositif et/ou du procédé selon l'invention pour la fabrication de radio-isotopes.

30

Brève description des figures

[0038] La figure 1 représente une vue en plan de la cellule d'irradiation de la présente invention, vue dans le sens de la flèche X des figures 2 et 3.

[0039] La figure 2 représente une coupe selon les plans A-A de la cellule d'irradiation.

[0040] La figure 3 représente une coupe selon les plans B-B de la cellule d'irradiation.

5 [0041] La figure 4 représente un schéma d'ensemble d'un dispositif de production de radio-isotopes comprenant le dispositif de la présente invention.

[0042] La figure 5 A représente la procédure de remplissage du dispositif selon l'invention.

10 [0043] La figure 5 B représente le schéma de flux de la cible durant le remplissage

[0044] La figure 5 C représente l'acheminement de la cible après irradiation vers le module FDG.

15 Description détaillée de l'invention

[0045] Ainsi qu'illustré sur les figures 1 à 3, le dispositif selon la présente invention comprend une cellule d'irradiation 1 et qui constitue l'ensemble mécanique qui, lors du fonctionnement dudit dispositif, est soumis à
20 l'irradiation.

[0046] La cellule d'irradiation 1 comprend un insert 2 qui est une pièce métallique dans laquelle est « creusée » un volume correspondant à une cavité 8. L'insert 2 comprend donc la cavité 8. Cette cavité 8 a une
25 configuration telle qu'elle peut recevoir le matériau cible à partir duquel le dispositif est capable de produire le radio-isotope d'intérêt, c'est-à-dire le ^{18}F en l'occurrence ici.

[0047] La cellule d'irradiation 1 est par ailleurs
30 munie de conduits d'arrivée 5,6 et de départ 6,5 pour l'acheminement ou la circulation du matériau cible. Les conduits d'arrivée 5,6/de départ 6,5 permettent l'arrivée/le départ du matériau cible ou inversement, selon

le sens de circulation du matériau cible au sein du dispositif en fonctionnement (arrivée et départ inversés).

[0048] On notera que de préférence la cavité 8 destinée à contenir le matériau cible est obturée par une
5 fenêtré dite fenêtré d'irradiation 7.

[0049] Le dispositif est conçu pour fonctionner avec un matériau cible à l'état de fluide c'est-à-dire liquide et/ou gazeux.

[0050] Dans la présente invention, le dispositif
10 comprend également des moyens externes de refroidissement destinés à refroidir le matériau cible lorsque le dispositif fonctionne.

[0051] De manière particulièrement avantageuse, ces moyens de externe de refroidissement du matériau cible
15 prennent la forme d'un échangeur de chaleur externe 15. Cet échangeur externe de chaleur 15 est de préférence couplé à une pompe 16 à haut débit, qui est de préférence une pompe volumétrique spécifique.

[0052] L'ensemble échangeur externe de chaleur
20 15/pompe 16 est tel que lorsque le dispositif fonctionne et est pressurisé, cet ensemble permet de maintenir le matériau cible en circulation essentiellement dans son état initial, c'est-à-dire essentiellement liquide dans le cas de l'eau enrichie en ^{18}O pour la production de ^{18}F .

25 [0053] En d'autres termes, dans la présente invention, la configuration des moyens externes de refroidissement du matériau cible par rapport aux autres éléments du dispositif est telle qu'elle permet en fonctionnement une vitesse de circulation dudit matériau
30 cible suffisamment élevée pour permettre un échange de chaleur suffisant entre ledit dispositif et le milieu extérieur pour que la température interne moyenne du dispositif se situe en dessous de 130°C .

[0054] L'échangeur de chaleur externe 15 peut être constitué de tuyaux en argent ainsi que d'autres matériaux résistants aux rayonnements, à la pression et aux ions fluorures. Pour cette application, le cuivre est inutilisable et le Nb paraît difficile à usiner, l'argent ou le titane étant donc le meilleur compromis. L'utilisation de tantale, niobium ou palladium étant cependant possible.

[0055] Selon une forme préférée d'exécution de l'invention, le dispositif de production comprend avantageusement en outre des moyens internes de refroidissement destinés à refroidir le matériau cible lorsque le dispositif fonctionne. Ces moyens internes de refroidissement prennent ici la forme d'une double paroi 9 qui délimite la cellule d'irradiation 1 et qui peut contenir à l'intérieur un fluide frigorigène en circulation.

[0056] Il faut par ailleurs noter que le choix des inserts 2 dans le dispositif selon l'invention est particulièrement important. En effet, selon le type d'insert 2 choisi, des produits secondaires non désirables sont susceptibles d'être générés par l'irradiation, lors du fonctionnement du dispositif. Celle-ci peut en effet produire des radio-isotopes se désintégrant par émission de particule γ énergétique et limitant les réparations sur la cellule 1. Elle peut aussi donner des produits secondaires ayant une influence sur la synthèse ultérieure du radiotraceur à marquer par le ^{18}F ainsi produit.

[0057] Un paramètre déterminant également dans le choix du type de matériau des inserts du dispositif selon l'invention est la conductivité thermique de ce matériau. C'est ainsi que l'argent est un bon conducteur mais présente l'inconvénient qu'après plusieurs irradiations, il

se produit une formation d'oxyde d'argent contaminante. Le titane est inerte chimiquement mais produit du ^{48}V ayant un temps de demi-vie de 16 jours. Par conséquent, dans le cas du titane, s'il y a bris d'une fenêtre de la cible, son remplacement posera de sérieux problèmes d'exposition aux rayonnements ionisants aux ingénieurs chargés de la maintenance.

[0058] On utilise également pour les inserts 2 le Nb qui est deux fois et demi plus conducteur que le titane mais moins que l'argent. Le Nb produit peu d'isotopes à long temps de demi-vie, un exemple étant le $^{92\text{m}}\text{Nb}$ (réaction nucléaire parasite ^{93}Nb (p, d) $^{92\text{m}}\text{Nb}$) dont le temps de demi-vie est d'une dizaine de jours. L'activation globale de l'insert 2, mesurée après irradiation pour production, est toutefois faible en comparaison des valeurs mesurées avec un insert en titane comparable.

[0059] Dans le cas d'utilisation d'inserts 2 en Nb, ceux-ci peuvent être recouverts de palladium, ce dernier catalysant la réaction de formation de $^{18}\text{H}_2\text{O}$ à partir de H_2 et $^{18}\text{O}_2$, eux-mêmes issus de la radiolyse de l' $^{18}\text{H}_2\text{O}$ pendant l'irradiation.

Exemple préféré de réalisation

[0060] Dans cet exemple de réalisation, le dispositif de production de radio-isotope est un dispositif de production de ^{18}F à partir d'eau enrichie en ^{18}O et d'un faisceau de protons.

[0061] Le dispositif peut fonctionner avec des faisceaux de protons accélérés à des vitesses comprises entre 5 et 30 MeV, une intensité de courant allant de 1 à 150 μA avec une durée d'irradiation de 1 minute à 10 heures.

[0062] Le dispositif présente un système de recirculation à grande vitesse de l'eau enrichie qui inclut

un échangeur externe 15 de chaleur avantageusement combiné à des moyens de refroidissement internes 9 à la cellule d'irradiation, ainsi qu'une pompe volumétrique spécifique 16 permettant de générer un débit suffisant pour maintenir 5 l'eau enrichie (matériau cible) à l'état liquide, c'est-à-dire environ 200 à 500 ml par minute, le passage (transfert) de l'eau enrichie à travers l'échangeur de chaleur externe 15 et les moyens internes de refroidissement permettant d'obtenir un refroidissement de 10 70° de l'eau enrichie.

[0063] On notera que la pompe utilisée dans l'exemple de réalisation décrit est la série 120, fournie par la société Micropump, Inc. (<http://www.micropump.com>). Cette pompe est une pompe à engrenages. Munie des 15 engrenages N21, elle est capable de débiter 900 ml/min, sous une pression de 5,6 bar.

[0064] Dans le présent exemple de réalisation, le dispositif comprend en outre des moyens externes de refroidissement supplémentaires qui prennent la forme d'un 20 autre échangeur de chaleur externe au dispositif et destiné à refroidir le fenêtre d'irradiation 7 à l'hélium.

[0065] Par ailleurs, la fenêtre 7 est en Havar ou en niobium et d'une épaisseur comprise entre 50 et 200 μm .

[0066] Il faut noter que l'on peut envisager de 25 façon intéressante en termes de performances que dans le dispositif, le refroidissement du matériau cible puisse aussi se faire uniquement par l'échange de chaleur externe. Mais il faut noter qu'avec les seuls moyens 9 de refroidissement internes 9 à la cellule d'irradiation 1, 30 l'irradiation serait limitée à environ 40 μA et donc d'un intérêt tout relatif.

[0067] On évacue donc le liquide cible de la cellule 1 par l'intermédiaire d'un circuit 17 vers un échangeur de chaleur 15 se trouvant à l'extérieur de cette cellule 1

pour ensuite ramener le liquide cible refroidi vers la cellule d'irradiation 1. Les tuyaux utilisés ont un diamètre intérieur compris entre 0.5 et 2 mm. Il s'agit ici d'une recirculation à très haute vitesse pouvant aller
 5 jusqu'à plus de un tour complet de circuit par seconde. La recirculation est assurée par une pompe 16 pouvant fournir un débit entre 0.2 et 0.5 L/min avec un gradient de pression important. Une telle vitesse de circulation nécessite un positionnement judicieux du conduit d'entrée 4
 10 et du conduit de sortie 5 dans la cavité contenant le liquide cible. Le but est de créer une circulation forcée par l'intermédiaire d'un vortex dans ce petit volume pour éviter la subsistance de zones « statiques » où le matériau cible circulerait peu.

15 [0068] Le conduit d'entrée 4 du matériau cible a donc été positionné du même côté que le conduit de sortie 5 du matériau cible mais sur un plan décalé. Ceci est bien visible sur la figure 1. Si les deux conduits avaient été positionnés face à face, on aurait inévitablement créé une
 20 zone « statique » au sein de la cavité 8 contenant le matériau cible.

[0069] Pour entraîner la formation du vortex mentionné plus haut, le conduit d'entrée 4 de la cible est positionné de façon tangentielle dans le sens de l'arrondi
 25 de la cavité 8.

[0070] La circulation de la cible au sein du circuit 17 et donc de la cavité 8 peut également être inversée de façon à ce que le conduit d'entrée devienne le conduit de sortie. Le sens de rotation du liquide au sein du
 30 dispositif de la présente invention est surtout déterminé en fonction des pressions générées dans le circuit et des différents éléments constitutifs de celui-ci.

[0071] Par ailleurs, le remplissage et la vidange de la cavité 8 se font également par ces conduits et à ce

titre le conduit 5 peut servir d'entrée pour le remplissage, et de sortie pour la recirculation. La sortie 6 sert de trop plein lors du remplissage et est connectée au vase d'expansion durant l'irradiation. Ceci est schématiquement représenté dans la figure 4. La vanne multivoie V5 peut être placée dans deux positions. Dans la première position, elle permet le remplissage et dans la seconde, la circulation à haute vitesse durant l'irradiation et l'évacuation vers le module FDG. Ceci est montré dans la figure 5A, 5B et 5C. La vanne V6 permet de fournir une contre pression d'hélium, d'argon ou d'azote pour la formation d'un « coussin de gaz » fonctionnant comme vase d'expansion. L'hélium, l'argon ou l'azote permettent de façon générale une pressurisation de tout le circuit qui se fait notamment par l'intermédiaire des vannes V1 et V3. Les vannes V2 et V4 servent au remplissage du système.

[0072] Le volume global de cible contenu dans l'entière du dispositif de l'invention ne doit pas dépasser 20 mL ce qui signifie que le volume mort de la pompe doit être réduit au maximum. L'échangeur de chaleur externe 15 qui contient également un très petit volume de liquide cible, normalement inférieur à 10 mL, et de préférence inférieur à 5 mL est généralement raccordé à un circuit de refroidissement secondaire (non représenté) permettant de dissiper la chaleur produite par l'irradiation du liquide cible dans la cellule d'irradiation 1.

[0073] La cellule d'irradiation 1 est nécessairement positionnée dans l'axe du faisceau incident. Les matériaux dont elle est constituée doivent donc pouvoir résister au rayonnement ionisant. Il est cependant possible d'agencer la pompe 16, l'échangeur de chaleur externe 15 et la vanne V5 de manière à ce que ceux-ci soient déportés pour être à

l'abri de ce rayonnement. L'inventeur a pu concevoir une solution dans laquelle ces composants peuvent être mis à l'abri du rayonnement ionisant par les retour de flux de l'aimant du cyclotron, sans pour autant que la longueur des
5 canalisations n'excède 20 cm.

[0074] Différentes formes d'échangeur bien connues de l'homme de métier peuvent être utilisées. Sans être limitatif, nous citerons les échangeurs à serpentin ou avec un tuyau à double paroi ou encore un échangeur à tube ou à
10 plaques. Les seules contraintes d'un tel échangeur étant un volume mort très faible ne dépassant pas quelques mL, une perte de charge minime et bien entendu un pouvoir d'échange maximalisé (entre 1 et 2.5 kW) tout en résistant à des pH acides (compris entre 2 et 7), à de l'eau oxygénée ou à
15 d'autres produits résultant de l'irradiation.

[0075] En résumé, le dispositif selon l'invention permet de produire des radio-isotopes à partir d'un matériau cible irradié par un faisceau de particules chargées produites par un cyclotron. Grâce à sa conception,
20 le dispositif selon l'invention présente l'avantage d'optimiser l'utilisation des capacités d'irradiation des cyclotrons actuels. En effet, alors que les fenêtres d'irradiation 7 ne résistent actuellement pas à des pressions entraînées par des intensités d'irradiation
25 supérieures à 45 μA , le dispositif permet cependant d'utiliser les intensités maximales disponibles sur les cyclotrons utilisés actuellement en médecine nucléaire, c'est à dire environ 100 μA .

[0076] De manière générale, le dispositif permet
30 d'utiliser les capacités maximales des cyclotrons actuels pouvant produire des intensités d'irradiation dépassant 100 μA tout en maîtrisant l'élévation de température. La cible reste donc essentiellement à l'état liquide ce qui permet

une recirculation à grande vitesse sans désamorçage de la pompe.

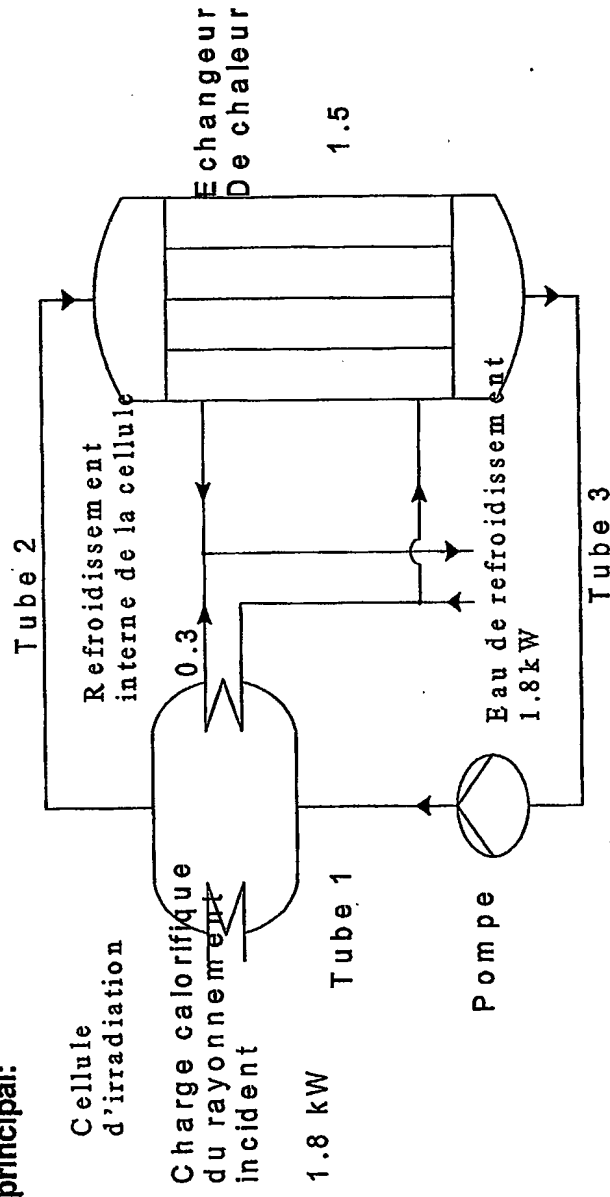
[0077] Le fait de pouvoir irradier un matériau cible à 80 μA plutôt qu'à 40 μA permet de produire davantage de ^{18}F ce qui est économiquement très intéressant.

Légende

1. Cellule d'irradiation
2. Insert en Nb ou Nb/Pd
- 5 3. Port pour l'entrée d'eau de refroidissement interne à la cellule d'irradiation.
4. Conduit d'entrée d' H_2^{18}O pour la recirculation durant l'irradiation
- 10 5. Conduit de sortie d' H_2^{18}O pour la recirculation durant l'irradiation et entrée pour le remplissage de la cavité
6. Trop plein d' H_2^{18}O connecté au vase d'expansion.
7. Fenêtre d'irradiation de la cellule
8. Cavité contenant la cible à irradier
- 15 9. Liquide de refroidissement interne à la cellule d'irradiation
10. Réservoir accueillant le trop plein
11. Seringue
12. Réservoir d' H_2^{18}O
- 20 13. Sortie vers un module de synthèse de chimie, tel que par exemple le module FDG
14. Vase d'expansion- moyen de pressurisation
15. Échangeur de chaleur externe
16. Pompe
- 25 17. Tuyaux de connexion

Modélisation thermique pour une cible recirculante à haut courant

Schéma principal:



Paramètres d'entrée

Hypothèse générale:

Unités usuelles S.I.

| | | | |
|---------------------|-----------------------|-------------------------|---|
| $P_t =$ | 1800 W | 1800 W | Puissance d'irradiation totale sur la cible |
| $P_b =$ | 300 W | 300 W | Capacité de refroidissement interne de la cellule d'irradiation |
| $P_e = P_t - P_b =$ | 1500 W | 1500 W | Besoin de refroidissement externe par échangeur de chaleur |
| $V_c =$ | 0,757 cm ³ | 7,57E-07 m ³ | Volume de la cavité de l'insert en niobium |

| | | |
|---------------------------|----------------------|---|
| T_1' = | 110 °C | T° max de départ de la cellule et d'arrivée dans l'échangeur |
| f_m = | 10 m·s ⁻¹ | Vitesse maximum de circulation de la cible |
| d_{ti} = | 1,40 mm | Diamètre intérieur du tube du circuit 0.055" |
| l_1 = | 20 cm | Longueur du tube 1 |
| l_2 = | 20 cm | Longueur du tube 2 |
| l_3 = | 5 cm | Longueur du tube 3 |
| $l_t = l_1 + l_2 + l_3$ = | 45 cm | Longueur totale des tubes faisant partie du circuit du dispositif |

Paramètres des tubes

| | |
|---------------------------|------------|
| d_{ti} = | 1,40E-03 m |
| l_1 = | 0,2 m |
| l_2 = | 0,2 m |
| l_3 = | 0,05 m |
| $l_t = l_1 + l_2 + l_3$ = | 0,45 m |

Paramètres de l'éch. de chaleur externe

| | | |
|--|---|---|
| A_{e1} = | 1,75 mm ² | Section du tube à travers lequel la cible circule |
| $d_{ei} = \text{SQRT}(4 \cdot A_{e1} / \pi)$ = | 1,49 mm | Section effective du tube à travers lequel la cible circule |
| S_p = | 0,8 cm ² ·cm ⁻¹ | Surface pour l'éch. de chaleur par unité de longueur de l'éch. |
| M_c = | 2840 W·m ⁻² ·K ⁻¹ | Coefficient d'échange de chaleur moyen |
| t_1'' = | 25 °C | T° de l'eau de refroidissement à l'entrée de l'échangeur |
| F_{cw} = | 10 l·min ⁻¹ | Débit d'eau de refroidissement dans l'échangeur |

Paramètres de la pompe à engrenage (Série 120 avec N21 tête à 4000 rpm):

| | | |
|------------|--------------------------|---|
| F_{pm} = | 900 ml·min ⁻¹ | Débit maximum de la pompe |
| p_{pm} = | 5,6 bar | Pression différentielle maximum de la pompe |
| V_{pd} = | 0,6 ml | Volume mort de la pompe |

Paramètres du procédé:

| | | |
|--|---|--|
| $F_{tw} = 460 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$ | $7,67\text{E-}06 \text{ m}^3 \cdot \text{s}^{-1}$ | Débit de la cible à travers le circuit |
| $\Delta t_{tc} = P_e \cdot 0.239 \cdot 60 / F_{tw} = 46,8 \text{ } ^\circ\text{C}$ | 46,8 $^\circ\text{C}$ | Augmentation de T° de la cible dans la cavité |
| $t_2' = t_1' - \Delta t_{tc} = 63,2 \text{ } ^\circ\text{C}$ | 63,2 $^\circ\text{C}$ | T° de la cible quittant l'échangeur et entrant dans la cavité |
| $\Delta t_{cw} = P_e \cdot 0.239 / F_{cw} / 10^6 = 2,2 \text{ } ^\circ\text{C}$ | 2,2 $^\circ\text{C}$ | Echauffement de l'eau de refroidissement de l'échangeur |
| $t_2'' = t_1'' + \Delta t_{cw} = 27,2 \text{ } ^\circ\text{C}$ | 27,2 $^\circ\text{C}$ | T° de l'eau de refroidissement quittant l'échangeur |
| $\Delta t_e = ((t_1' - t_2'') - (t_2' - t_1'')) / \ln((t_1' - t_2'') / (t_2' - t_1'')) = 57,7 \text{ } ^\circ\text{C}$ | 57,7 $^\circ\text{C}$ | Différence de température moyenne dans l'échangeur de chaleur |
| $A_{he} = P_e \cdot 1000 / M_d / \Delta t_e = 91,5 \text{ cm}^2$ | $9,15\text{E-}03 \text{ m}^2$ | Surface d'échange effective nécessaire pour l'échangeur |
| $l_{he} = A_{he} / S_p = 114,4 \text{ cm}$ | 1,14 m | Longueur effective nécessaire de l'échangeur de chaleur |
| $\Delta p_t = 9.6 \cdot 10^{-5} \cdot l_t \cdot (F_{tw}^{1.86}) / (d_{ti}^{4.9}) = 1,43 \text{ bar}$ | $1,45\text{E+}05 \text{ Pa}$ | Perte de charge dans les tubes |
| $\Delta p_{he} = 9.6 \cdot 10^{-5} \cdot l_{he} \cdot (F_{tw}^{1.86}) / (d_{ei}^{4.9}) = 2,66 \text{ bar}$ | $2,69\text{E+}05 \text{ Pa}$ | Perte de charge à travers l'échangeur |
| $\Delta p_{tot} = \Delta p_t + \Delta p_{he} = 4,09 \text{ bar}$ | $4,15\text{E+}05 \text{ Pa}$ | Perte globale de pression à travers le circuit |
| $V_t = d_{ti}^2 \cdot \pi \cdot l_t / 100 = 0,69 \text{ cm}^3$ | $6,93\text{E-}07 \text{ m}^3$ | Volume total de cible dans les tuyaux |
| $V_e = A_{ei} \cdot l_{he} / 100 = 2,00 \text{ cm}^3$ | $2\text{E-}06 \text{ m}^3$ | Volume total de cible dans l'échangeur de chaleur |
| $V_{tot} = V_e + V_t + V_{pd} + V_c = 4,05 \text{ cm}^3$ | $4,05\text{E-}06 \text{ m}^3$ | Volume global de cible dans tout le dispositif de l'invention |
| $f_t = F_{tw} \cdot 4 / (d_{ti}^2 \cdot \pi) = 4,98 \text{ m} \cdot \text{s}^{-1}$ | 4,98 $\text{m} \cdot \text{s}^{-1}$ | Vitesse de flux linéaire à travers les tubes |
| $f_e = F_{tw} / A_{ei} = 4,38 \text{ m} \cdot \text{s}^{-2}$ | 4,38 $\text{m} \cdot \text{s}^{-2}$ | Vitesse de flux linéaire à travers l'échangeur de chaleur |

REVENDICATIONS

1. Dispositif de production d'un radio-isotope à partir d'un matériau cible irradié à l'aide d'un faisceau de particules chargées, ledit dispositif

5 comprenant :

- une cellule d'irradiation (1) comprenant un insert (2) avec une fenêtre (7) et une cavité (8) destinée à recevoir un matériau cible, ladite cavité (8) comprenant au moins un conduit d'entrée (4) et au moins un conduit
- 10 de sortie (5) ;
- des moyens de refroidissement externes à ladite cellule d'irradiation (1) se présentant sous la forme d'au moins un échangeur externe de chaleur (15) ;
- une pompe (16) ;
- 15 - et un moyen de pressurisation (14), caractérisé en ce que :
- ladite pompe (16) génère un débit suffisant pour maintenir ledit matériau cible à une température inférieure à 130° C,
- 20 - et ledit moyen de pressurisation (14), permet audit matériau cible de rester essentiellement à l'état liquide.

2. Dispositif selon la revendication 1 caractérisé en ce qu'il comprend en outre des moyens de

25 refroidissement internes à ladite cellule d'irradiation (1), lesdits moyens de refroidissement internes prenant la forme d'une double paroi qui équipe ladite cellule d'irradiation (1).

3. Dispositif selon la revendication 1 ou 2

30 caractérisé en ce que l'échangeur de chaleur externe (15) est essentiellement constitué d'un matériau choisi parmi le groupe constitué par l'argent, le titane, le tantale, le niobium et/ou le palladium.

4. Dispositif selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce que l'insert (2) est essentiellement constitué d'un matériau choisi parmi le groupe du Niobium, du Niobium/Palladium, de l'argent et/ou du titane.

5. Dispositif selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisé en ce que ledit conduit d'entrée (4) est positionné de façon essentiellement tangentielle à ladite cavité (8) afin de créer un vortex d'écoulement dans celle-ci.

6. Dispositif selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que ledit conduit de sortie (5) n'est pas situé dans le même plan, mais du même côté que le conduit d'entrée (4).

7. Dispositif selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisé en ce que ladite cavité (8) est capable de contenir un volume de matériau cible compris entre 0.25 et 2.4 mL.

8. Dispositif selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisé en ce que ladite cavité (8) a un diamètre inférieur à 25 mm et une profondeur minimale de 3,5 mm.

9. Dispositif selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce qu'il est configuré pour contenir dans son ensemble un volume global du matériau cible qui est inférieur à 20 mL.

10. Dispositif selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que les différents éléments dudit dispositif sont interconnectés entre eux par des tuyaux (17) ayant un diamètre intérieur compris entre 0.5 et 2 mm.

11. Dispositif selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que le sens de circulation de la cible dans le dispositif peut être

inversé en fonction de la disposition des différents éléments constitutifs de celui-ci.

12. Dispositif selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que lesdits tuyaux (17) reliant les différents éléments du dispositifs sont essentiellement constitués d'un matériau choisi parmi le groupe du tantale, du titane, du niobium, du palladium, de l'inox et/ou de l'argent.

13. Procédé de fabrication de radio-isotopes par l'intermédiaire d'une cellule d'irradiation dans laquelle on a placé un insert (2) avec une fenêtre (7) et une cavité (8) contenant un matériau cible, caractérisé en ce que ledit matériau cible est recirculé à travers au moins un conduit d'entrée (4) et au moins un conduit de sortie (5) de la cavité (8) en y créant un vortex d'écoulement et à travers un échangeur de chaleur externe (15) à ladite cellule d'irradiation (1), par une pompe (16) ayant un débit suffisant pour refroidir le matériau cible, le dispositif étant pressurisé de façon à maintenir la cible essentiellement à l'état liquide.

14. Procédé selon la revendication 13 caractérisé en ce que le sens de circulation du matériau cible dans le dispositif peut être inversé de façon à ce que le conduit d'entrée (4) devienne le conduit de sortie et que le conduit de sortie (5) devienne le conduit d'entrée (4) du matériau cible.

15. Procédé selon la revendication 13 caractérisé en ce que ladite pompe débite au moins 200mL/min pendant toute la durée de l'irradiation.

16. Utilisation du dispositif selon l'une quelconque des revendications précédentes pour la fabrication de radio-isotopes.

ABREGEDISPOSITIF ET PROCEDE DE PRODUCTION
DE RADIO-ISOTOPES

5

La présente invention se rapporte à un dispositif de production d'un radio-isotope à partir d'un matériau cible irradié à l'aide d'un faisceau de particules chargées, ledit dispositif comprenant :

- 10 - une cellule d'irradiation (1) comprenant un insert (2) avec une fenêtre (7) et une cavité (8) destinée à recevoir un matériau cible, ladite cavité (8) comprenant au moins un conduit d'entrée (4) et au moins un conduit de sortie (5) ;
- 15 - des moyens de refroidissement externes à ladite cellule d'irradiation (1) se présentant sous la forme d'au moins un échangeur externe de chaleur (15) ;
 - une pompe (16) ;
 - et un moyen de pressurisation (14),
- 20 caractérisé en ce que :
 - ladite pompe (16) génère un débit suffisant pour maintenir ledit matériau cible à une température inférieure à 130° C,
 - et ledit moyen de pressurisation (14), permet audit
- 25 matériau cible de rester essentiellement à l'état liquide.

La présente invention se rapporte également à un procédé utilisant ledit dispositif, ainsi qu'à ses utilisations.

30

(Figure 4)

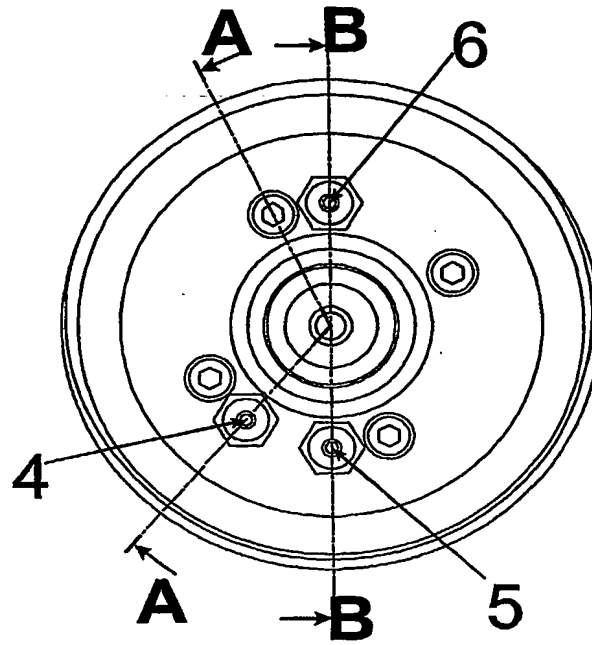


Fig. 1

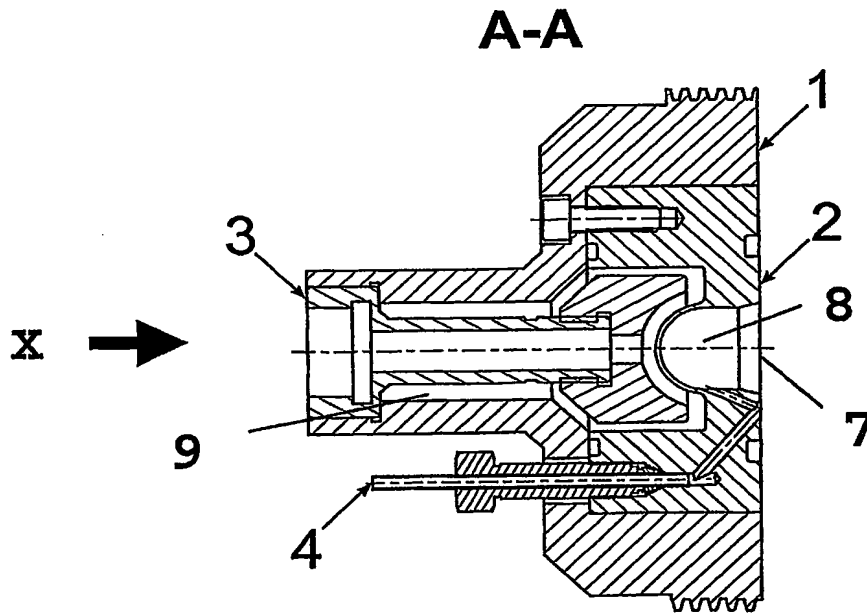


Fig. 2

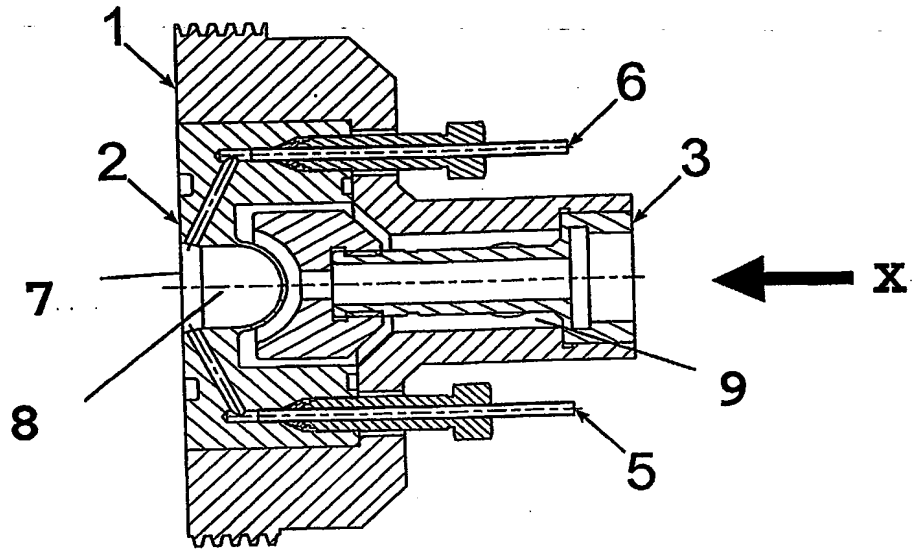
B-B

Fig.3

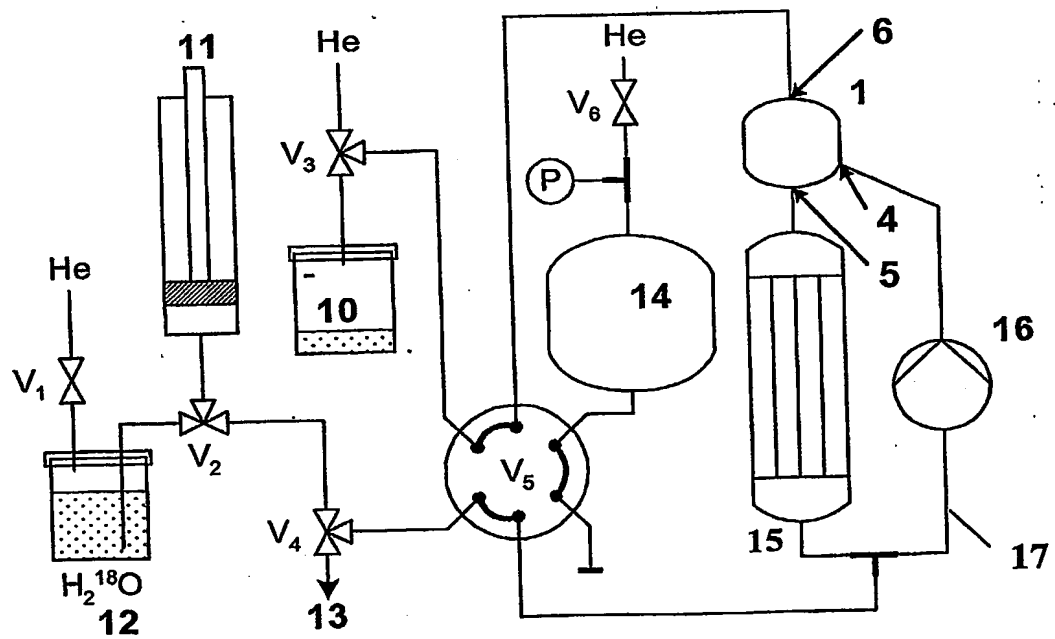


Fig.4

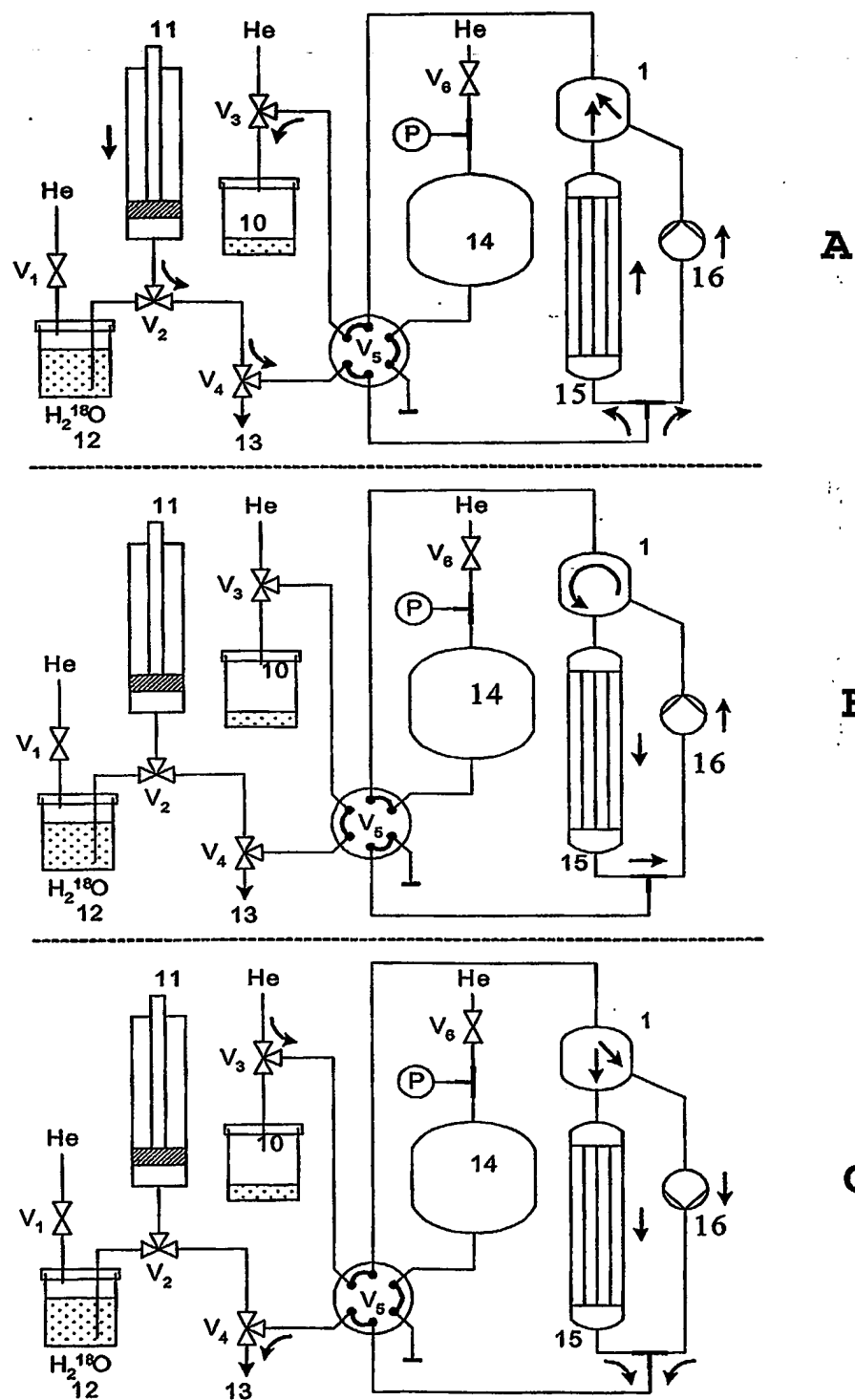


Fig.5

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☒ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.